PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN VON AMIKACIN BEI FRÜH- UND NEUGEBORENEN

Claudia Brendel

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0016

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN VON AMIKACIN BEI FRÜH- UND NEUGEBORENEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claudia B r e n d e l

München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Marget
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29. 01. 81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Material	4
3.	Methode	7
3.1.	Prinzip der Blutspiegelbestimmung von Amikacin	7
3.2.	Genauer Arbeitsgang des Radio-enzymtests	8
4.	Ergebnisse	12
4.1.	1. Gruppe	12
4.1.1.	i.m.-Applikation	12
4.1.1.1.	Spitzenwerte	13
4.1.1.2.	Eliminationshalbwertszeit	16
4.1.2.	i.v.-Applikation	18
4.2.	2. Gruppe	20
4.2.1.	Gruppe A (i.v.)	21
4.2.2.	Gruppe B (i.m.)	26
4.2.3.	Gruppe C (i.m.)	28
5.	Diskussion	32
6.	Zusammenfassung	37
7.	Literatur	39

1. Einleitung

Die hohe Infektionsanfälligkeit Neu- und besonders Frühgeborener ist ein bekanntes Problem der Pädiatrie. Die Morbidität soll nach Marget (44) 4 - 20 % betragen; 10 % der Neugeborenensterblichkeit ist auf Sepsis zurückzuführen.

Die Infektion geht gewöhnlich von antenatalen, mitunter auch asymptomatischen Infektionen der Mutter aus und wird durch perinatale Komplikationen, wie vorzeitiger Blasensprung, Fruchtwasseraspiration, Amnioninfektsyndrom, Frühgeburt oder Übertragung begünstigt. Als weitere Infektionsquelle muß der allgemeinverbreitete Hospitalismus angesprochen werden. Als Eintrittspforte der Keime kommen kleinste Hautläsionen und die Nabelwunde in Frage; aber auch Maßnahmen der Intensivpflege wie Intubation, Beatmung und künstliche Ernährung können das Angehen von Keimen begünstigen (44).

Alles zusammen bewirkt, daß Infektionen von Früh- und Neugeborenen viel häufiger als bei älteren Kindern zur septischen Aussaat führen.

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich das Erregerspektrum von gram-positiven Kokken mehr zu gram-negativen - oft multiresistenten - Keimen verlagert. Die häufigsten Keime sind heute Escherichia coli, Klebsiellen, die verschiedenen Arten von Pseudomonas, Enterobakterien, Serratia marcescens, Proteusarten, aber auch Staphylokokken und B-Streptokokken (2, 20, 52, 44).

Die Ursache für die erhöhte Infektionsanfälligkeit Früh- und Neugeborener ist in der Unreife des immunologischen Abwehrsystems begründet. Bei nicht stillfähigen Kindern entfällt der für die ersten Lebenstage wichtige Schutz durch die in der Muttermilch enthaltenen IgA-Antikörper, während durch die diaplazentar übertragenen IgG-Anti-

körper noch ein gewisser Schutz gegen gram-positive Erreger besteht. Bei fehlenden oder mangelnden IgA-Antikörpern ist das Neugeborene aber gegen gram-negative Keime kaum geschützt; eine Erkrankung ist deshalb mit einer Letalität von 40 % verhaftet (44).

Die Bedeutung der Aminoglykoside für die Pädiatrie liegt nun darin, daß sie vorwiegend das Wachstum gram-negativer Keime hemmen. Sie sind basische Oligosaccharide, die bakterizid durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese wirken. Leider ist für die älteren Aminoglykoside - vor allem für Gentamicin - eine steigende Resistenzbildung bei verschiedenen Keimen zu beobachten. (29, 50, 51)

Die Resistenzbildung gegen Aminoglykoside beruht auf der Fähigkeit der Erreger Enzyme zu bilden, die das Antibiotikum auf drei Wegen inaktivieren:

- durch Acetylierung von Aminogruppen mit Acetyltransferasen,
- durch Phosphorylierung von Hydroxylgruppen mit Phosphotransferasen,
- durch Adenylierung von Hydroxylgruppen mit Nucleotidyltransferasen.

In Amikacin setzte man große Hoffnungen, da es nur von einem der neun Aminoglykosid angreifenden Enzyme inaktiviert werden kann (38, 48, 50). In der Tat ist es bei fast allen Keimen wirksam, die anderen Aminoglykosiden gegenüber resistent sind (34, 38, 46, 54).
Amikacin ist ein halbsynthetisches Derivat des Kanamycins A. Es soll weitgehend identische pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften mit Kanamycin haben (9, 28, 11, 33), aber eine größere antibakterielle Aktivität. Sein therapeutischer Bereich entspricht dem von Gentamicin und Tobramycin mit unterschiedlicher Aktivität gegen die einzelnen Erreger (31, 15, 51, 30, 32).

Diesem großen Vorteil des Amikacins steht ein Nachteil gegenüber, den es mit anderen Aminoglykosiden teilt, nämlich die geringe therapeutische Breite. Die MHK für die meisten der betreffenden Keime liegt zwischen 4 und 8 mg/l (54, 31, 61, 64 41, 4, 35), die toxische Grenze wird bei 3o mg/l angesehen (5, 35). So ist der sichere Bereich relativ eng und der therapeutische Einsatz erfordert besondere Vorsicht. Dies gilt vor allem für die Therapie von Früh- und Neugeborenen - nicht nur, weil sich deren Eliminationsleistung durch die Niere relativ schnell ändert, sondern auch weil das Verteilungvolumen großen Schwankungen unterworfen ist.

Aus diesen Gründen ist es notwendig, für die Anwendung von Amikacin in der Früh- und Neugeborenentherapie sorgfältige Regeln aufzustellen. Solche Grundsätze können nur auf Konzentrationsbestimmungen bei ausgewählten Patientengruppen beruhen, die eine Beurteilung der Pharmakokinetik erlauben.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es nun, an einem Kollektiv von Früh- und Neugeborenen der Universitäts-Kinderklinik München das pharmakokinetische Verhalten von Amikacin bei verschiedenen Therapieschemata zu untersuchen.
Dabei wurde im ersten Teil die Abhängigkeit pharmakokinetischer Parameter aus direkt gemessenen Blutspiegeln analysiert, während im zweiten Teil die Beurteilung auf computerverarbeiteten Daten beruht.

2. Material

Zur Untersuchung wurden insgesamt 58 Früh- und Neugeborene, die 4-8 Tage lang mit Amikacin therapiert wurden, herangezogen. Die Indikation wurde wegen Sepsis oder Sepsisverdacht aus prophylaktischen Gründen gestellt. Außer Amikacin bekamen die Kinder entweder Penicillin oder ein Cephalosporin oder beides zusammen.

Alle Kinder hatten normale Leber- und Nierenbefunde. Sie wurden in semisterilen Inkubatoren auf eine konstante Temperatur um 37°C eingestellt und zum Teil respiratorisch durch Bird-Beatmung überwacht. Die parenterale Ernährung bestand aus Infusionen mit Glucose, Aminosäuren und Elektrolyten. Regelmäßig wurden Elektrolyte, Blutgase und Differentialblutbild bestimmt. Da diese Daten aber keine eindeutige Beziehung zur Pharmakokinetik erkennen ließen, wird in der Arbeit nicht weiter darauf eingegangen.

Bei der 1. Gruppe (30 Kinder) wurde retrospektiv versucht, die gemessenen Blutspiegel von Amikacin pharmakokinetisch auszuwerten. 20 Kinder bekamen eine Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden i.m. injiziert, bei 10 Kindern wurde eine Dosis von 12 mg/kg KG alle 12 Stunden in den Infusionsschlauch eines Dauertropfs gespritzt.
Nach den Untersuchungen von Wilkinson (63), Sardemann et al. (56) und Howard et al. (26) kann man bei Neugeborenen nach i.m.-Injektion von Amikacin Spitzenwerte nach 15-35 Minuten erwarten. Es wurden daher für die Auswertung der i.m.-Spitzenspiegel auch nur Messungen in diesem Zeitraum verwandt, die drei Spiegelbestimmungen zu späteren Zeitpunkten wurden nur für die Bestimmung der Halbwertszeit benutzt. Ein zweiter Spiegel wurde ca. 12 Stunden nach Injektion gemessen.
Bei den Kindern mit i.v.-Applikation wurde 15 (einmal

21) Minuten nach Gabe ein Spiegel bestimmt, in der Annahme, daß zu diesem Zeitpunkt alles applizierte Amikacin im Organismus sei.

Die 2. Gruppe (28 Kinder) wurde nach dem jeweiligen Dosierungsschema in drei Untergruppen aufgeteilt:
Bei der Gruppe A (12 Kinder) war das Dosierungsschema 12 mg/kg KG als Initialdosis und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden i.v., bei der Gruppe B (7 Kinder) 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden i.m., Gruppe C (9 Kinder) bekam 15 mg/kg KG alle 24 Stunden i.m.

Die Blutabnahmen erfolgten ungefähr nach dem in Abb. 1 dargestellten zeitlichen Schema.

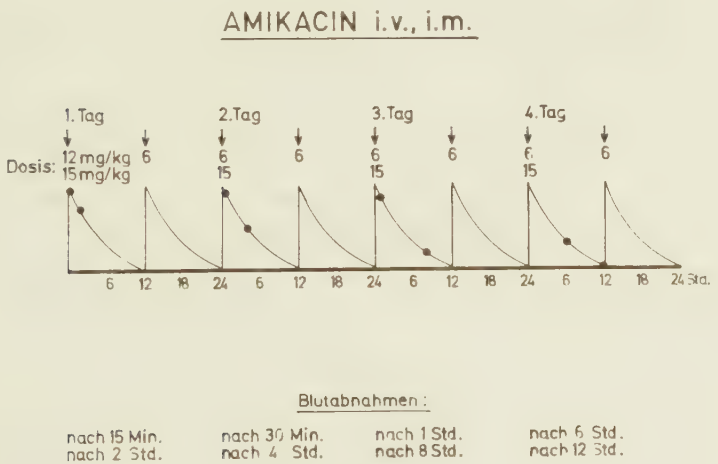

Abb.1: Schematische Darstellung des Therapieschemas (Gruppen A und B 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle 12 Stunden, Gruppe C 15 mg/kg KG alle 24 Stunden) und der Zeitpunkte der Blutabnahmen zur Bestimmung der Amikacin-Spiegel (schwarze Punkte)

Die dabei erhaltenen Blutspiegel wurden von einem Computer ausgewertet, dessen Programm v.Hattingberg prozessiert hat(24). Das Prinzip der Methode beruht auf der Annahme, daß die Pharmakokinetik von Amikacin nach einem 2-Kompartimenten-Modell mit Absorption 1. Ordnung verläuft. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß sich mit wenigen Blutabnahmen für jeden Probanden seine individuelle Pharmakokinetik und die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für die gesamte Therapiedauer errechnen lassen.

3. Methode

3.1. Prinzip der Blutspiegelbestimmung von Amikacin

Die Bestimmung der Amikacin-Konzentration im Serum erfolgte mit einem Radioenzymtest (53, 7). Sein Grundprinzip ist, daß eine Reihe von Enzymen, die von gegenüber Aminoglykosiden resistenten Bakterienstämmen gebildet werden, in der Lage sind, durch Übertragung einer chemischen Gruppe auf das Aminoglykosidmolekül dieses zu inaktivieren.(S. Einleitung).
Für den Test wird die Transferasereaktion mit Acetyltransferase benutzt. Es wird C^{14}-markiertes Acetyl-CoA eingesetzt, von dem der radioaktive Anteil auf das Amikacinmolekül übertragen wird. Die nicht gebundenen Acetatanteile werden von dem radioaktiven Antibiotikum getrennt, indem man die Mischung auf ein Jonenaustausch-(Phosphozellulose)-Papier gibt, wo das Aminoglykosid gebunden wird, der Überschuß an radioaktivem Substrat aber abgewaschen werden kann. Der Grad der Radioaktivität des Amikacins kann in einem ß-Counter (Liquid Scintillation Counter) gemessen werden und steht in linearer Beziehung zur Antibiotikumkonzentration.

Gegenüber mikrobiellen Methoden, die auf einer Hemmung des Bakterienwachstums beruhen, hat dieser Test den Vorteil, daß er schneller ist und außer durch Chloramphenicol nicht durch andere Antibiotika beeinflußt wird (6, 59). Sein Variationskoeffizient liegt bei 10 %, der von mikrobiellen Methoden bei mindestens 25 % (62). Außerdem benötigt man beim Radioenzymtest nur eine geringe Menge Serum (30 µl), was für Neugeborene von besonderem Vorteil ist.

3.2. Arbeitsgang des Radioenzymtests

- Pro Kind und Blutspiegel Entnahme von zwei heparinisierten Kapillarröhrchen mit Blut aus der Ferse. Zentrifugierung der Röhrchen und Trennung des Serums vom Blutkuchen. In den Fällen, in denen eine sofortige Konzentrationsbestimmung nicht möglich war, wurde das Serum bei $-20^{\circ}C$ aufbewahrt.
- Berechnung der benötigten Gesamtmenge von Enzym und C^{14}-Acetyl-CoA: sowohl Standardlösungen wie Patientenserum werden doppelt bestimmt. Für eine Bestimmung braucht man 25 µl Enzym und 10 µl C^{14}-Acetyl-CoA.
- Nach Versetzen des lyophiliserten C^{14}-Acetyl-CoA mit Citratpuffer von ph 5,7 wurden die errechneten Gesamtmengen von Enzym und C^{14}-Acetyl-CoA gemischt.
- In beschriftete Einmal-Plastikröhrchen (je 2 für Standard- und Serumbestimmungen) wurden pro Röhrchen 15 µl Standardlösung bzw. Patientenserum und 35 µl Enzym-C^{14}-Acetyl-CoA-Gemisch pipettiert. Nach vorsichtigem Schütteln wurden die Röhrchen für 30 Minuten in ein $37^{\circ}C$-Wasserbad gestellt.
- Während dieser Inkubation Ausschneiden und Beschriften von Papiervierecken des Jonenaustauschpapiers. Nach den 30 Minuten Entnahme von 45 µl Material aus jedem Röhrchen und Pipettieren auf das jeweilige Papierviereck.
- Waschen der Papiervierecke in einem Ständer 2 x 4 Minuten mit Aqua dest. um den Überschuß zu entfernen und anschließendes Trocknen.
- Die getrockneten Papiervierecke wurden einzeln in Scintillationsbehälter gegeben, mit Scintillationsflüssigkeit bedeckt und die Radioaktivität jeweils 1 Minute lang im ß-Counter gemessen.

- Nach Berechnung der Mittelwerte aus den Counts der Doppelbestimmungen wurde aus den Counts der Standardlösungen eine Standardkurve gezeichnet und die Werte für das zu testende Patientenserum direkt abgelesen.

Das Acetyltransferase-Enzym wurde durch Zellzerstörung (osmotischer Schock bzw. Ultraschallbehandlung) aus der Bouillonkultur des besonders produktiven E-Coli-Stammes R5/W677 gewonnen.

Den Liquid-Scintillations-Counter lieferte Radiochemical Centre Amersham.

7	34	147o	2	o	o	25	16,o	16,o	16,o	72o	3,2	3,2	3,2	5,o	15,o
			9	3,7	3,5	3o	21,6	2o,6	17,1						15,7
8	36	23oo	2	o	o	31	2o,6	2o,7	2o,7	822	5,2	5,2	5,2	6,65	14,9
			3	3,6	3,6	3o	43,8	43,2	39,6	72o	9,5	9,4	5,8	4,15	15,2
9	38	256o	1	o	o	3o	33,8	34,7	34,7	75o	6,8	7,o	7,o	5,2	14,7
			2	3,9	4,o	125	31,6	32,5	28,5	4o5	16,7	17,2	13,2	5,1	14,7
1o	33	169o	1	o	o	3o	31,2	31,6	31,6	76o	1o,8	1o,9	1o,9	7,95	14,8
11	38	267o	1	o	o	3o	28,o	28,8	28,8	1158	1,3	1,3	1,3	4,25	14,6
12	32	176o	2	o	o	3o	22,6	24,8	24,8	72o	9,6	1o,5	1o,5	9,3	13,7
			1o	7,o	7,3	3o	17,5	18,2	1o,9	72o	6,o	6,3		7,45	14,4
13	4o	37oo	1	o	o	3o	36,4	37,4	37,4	735	6,1	6,3	6,3	4,55	12,2
14	4o	258o	1	o	o	25	32,o	3o,9	3o,9						15,5
15	4o	41oo	2	2,1	2,2					75o	4,3	4,4	2,2		14,6
			3			45	3o,2	31,o		25o	17,8	18,3		4,5	14,6
16	37	4o7o	1	o	o	3o	33,2	33,9	33,9	72o	12,o	12,2	12,2	5,45	14,7
			5	1,7	1,7	1o	33,2	33,9	32,2	765	3,2	3,3	1,6	3,75	14,7
17	42	28oo	1	o	o	65	46,o	48,3	48,3	72o	9,5	1o,o	1o,o	4,8	14,3
			6	1,1	1,3	31	34,o	39,5	38,2						12,9
18	37	273o	1	o	o	3o	26,8	27,3	27,3	755	5,8	5,9	5,9	5,3	14,7
19	4o	32oo	1	o	o	3o	31,4	41,7	41,7						11,3
2o	4o	38oo	2	o	o	18	18,8	29,7	29,7						9,5
x̄	4o	281o					3o,5		3o,5					5,7	14,2

Tabelle 1: Übersicht über Patientengut, Daten und Meßwerte bei Amikacintherapie mit 15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden i.m.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	34	1530	1	0	0	30	24,0	27,5	27,5	720	8,4	9,6	9,6	7,6	13,1
2	40	3100	13	0,5	0,5	35	30,2	32,1	31,6						14,1
3	40	3360	2	0	0	15	42,2	47,3	47,3						13,4
4	37	2300	3	3,1	2,8	15	30,3	27,4	24,6						16,6
5	44	3180	1	0	0	30	31,6	31,4	31,4	720	6,1	6,1	6,1	4,85	15,1
			6			45	34,0	33,8		720	3,9	3,9		3,6	15,1
6	37	3210	2	0	0	30	42,0	45,0	45,0	720	5,6	6,0	6,0	3,95	14,0

4. Ergebnisse

4.1. 1. Gruppe

4.1.1. i.m.-Applikation

Die Ergebnisse und Probandendaten sind in Tabelle 1 dargestellt. Wie man aus der Tabelle sieht, betrug das Gestationsalter der Kinder im Mittel 40 Wochen mit einer Schwankungsbreite von 32 - 44 Wochen. Die entsprechenden Geburtsgewichte lagen zwischen 1470 und 4100 g mit einem Mittelwert von 2810 g.

Da die empfohlene Dosis, wie aus der letzten Spalte (16) der Tabelle zu ersehen ist, nicht exakt eingehalten wurde (mittlere Dosis 14,22 ± 1,41 mg/kg KG), mußten die Serumspiegel, um sie überhaupt auswerten zu können, in vielen Fällen auf eine gemeinsame Dosis von 15 mg/kg KG korrigiert werden - s. Spalte 9 und 13. Bei wiederholter Amikacingabe wurde vom gemessenen korrigierten Wert auch noch der Restgehalt von Amikacin im Serum (von der vorhergegangenen Gabe) abgezogen (Spalte 10 und 14). Die so korrigierten Spitzenspiegel schwankten zwischen 10,9 und 47,3 mg/l (Mittelwert 30,5 mg/l). Die gemessenen Spitzenspiegel unterschieden sich etwas weniger (16 bis 46 mg/l, Mittelwert 30,5 mg/l).

Die Eliminationshalbwertszeiten wurden nach der Formel $t\,1/2 = \frac{\ln y1 - \ln y2}{t2 - t1}$ bestimmt, wobei y1 und y2 die Konzentrationen zu den möglichst späten Zeitpunkten t1 und t2 sind.
Nach den Prinzipien der Pharmakokinetik ist diese Ermittlung der Halbwertszeit eines Medikaments aus der graphischen Darstellung auch nach i.m.-Applikation dann berechtigt, wenn die "resultierende Blutspiegelkurve im Sinne einer Bateman-Funktion verläuft", d.h. die Eliminationskon-

stante größer als die Invasionskonstante ist" (19). Diese Voraussetzung ist bei den meisten Pharmaka der Fall, außerdem ergibt sie sich aus den Untersuchungen von Sardemann et al.(56) und Suzuki et al. (60). Die so erhaltenen Halbwertszeiten variierten zwischen 3,6 und 9,3 (Mittelwert 5,7) Stunden.

Es wurde versucht, die erheblichen Schwankungen der gemessenen Werte mit folgenden Größen in Beziehung zu bringen: Hämatokrit (als indirektes Maß für den Hydratationszustand), ph und Körpertemperatur. Wegen der schon aufgeführten Bedingungen der Intensivpflege, wobei aufgetretene Abweichungen von Temperatur und ph aus therapeutischen Gründen schnell ausgeglichen wurden, änderten sich diese Größen im auswertbaren Material wenig, so daß sich deshalb die Aufstellung einer Korrelation von vornherein ausschloß. Die Hämatokritwerte schwankten sowohl untereinander als auch in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum erheblich. Da bei grob vergleichbarer Infusionsmenge und -dauer aus technischen und klinischen Gründen die Hämatokritbestimmungen nicht zu vergleichbaren Zeitpunkten und auch nicht in den gleichen Blutquellen (arteriell, venös, capillar) durchgeführt wurden, ließ sich keine faßbare Beziehung zu der Höhe der Amikacinspiegel aufstellen.

Dagegen fand sich eine Abhängigkeit von Geburtsgewicht und Gestationsalter:

4.1.1.1. Spitzenwerte

Die Beziehung zwischen Spitzenwerten von Amikacin im Serum und Geburtsgewicht des Kindes stellt Abb. 2 dar (die aufgezeichneten Werte sind aus Tabelle 1, Spalte 10 zu entnehmen). In dieser Abbildung wurde zwischen den Werten unterschieden, die nach der 1. Amikacingabe, d.h. am 1. oder 2. Lebenstag (Punkte) ermittelt wurden und Spiegeln aus Bestimmungen an späteren (3.-13.) Lebenstagen (Dreiecke).

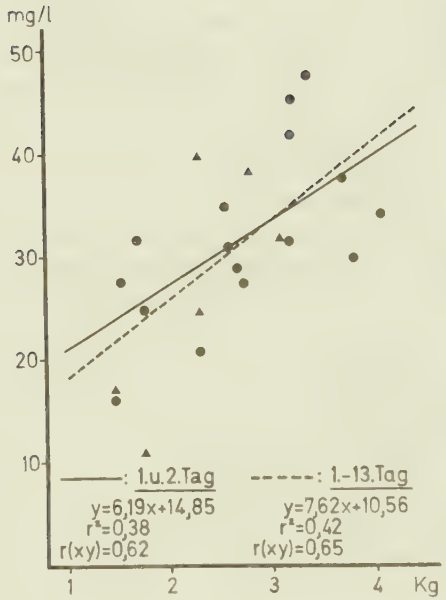

Abb. 2: Spitzenspiegel bei i.m. Applikation von Amikacin in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht.
Punkte: Werte vom 1. und 2. Lebenstag, entsprechende Regressionsgerade: durchgezogene Linie.
Dreiecke: Werte vom 3.-13. Lebenstag.
Gestrichelte Linie: Regressionsgerade für alle Werte.

Es ergab sich eine eindeutige Korrelation zwischen Spitzenwerten und Geburtsgewicht. Bei Spiegeln am 1. und 2. Lebenstag (durchgezogene Linie) war der Korrelationskoeffizient r(xy)=0,62. Für alle Spitzenwerte (1.-13. Lebenstag, gestrichelte Linie) betrug r(xy)=0,65.
Stellt man dieselben Werte in Relation zum Gestationsalter (Abb. 3), so ergibt sich eine etwas geringere Abhängigkeit mit r(xy)=0,48 für die 1. Amikacingabe (durchgezogene Linie) und r(xy)=0,58 für die Gaben am 1.-13. Tag (gestrichelte Linie).

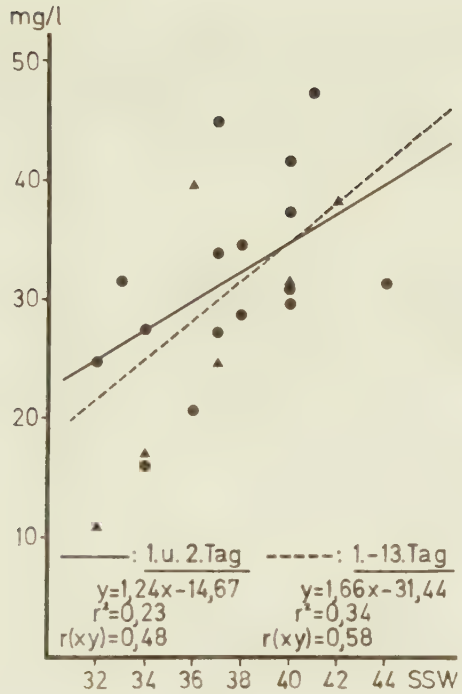

Abb. 3: Spitzenspiegel bei i.m.-Applikation von Amikacin in Abhängigkeit zum Gestationsalter (Schwangerschaftswochen).
Punkte: Werte vom 1. und 2. Lebenstag, entsprechende Regressionsgerade: durchgezogene Linie.
Dreiecke: Werte vom 3.-13. Lebenstag.
Gestrichelte Linie: Regressionsgerade für alle Werte.

4.1.1.2. Eliminationshalbwertszeit

Die der Tabelle 1 zu entnehmenden Halbwertszeiten sind in den Abbildungen 4 und 5 in Relation zu Geburtsgewicht und Gestationsalter graphisch dargestellt.

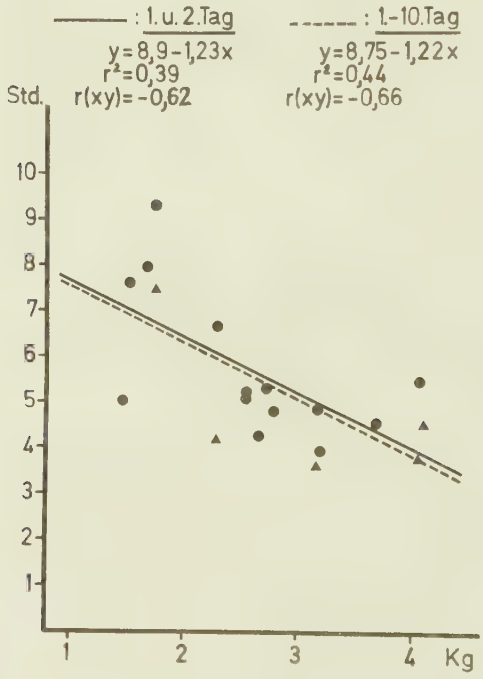

Abb. 4: Eliminationshalbwertszeit bei i.m.-Applikation von Amikacin in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht.
Punkte: Werte vom 1. und 2. Lebenstag, entsprechende Regressionsgerade: durchgezogene Linie.
Dreiecke: Werte vom 3.-10. Lebenstag.
Gestrichelte Linie: Regressionsgerade für alle Werte.

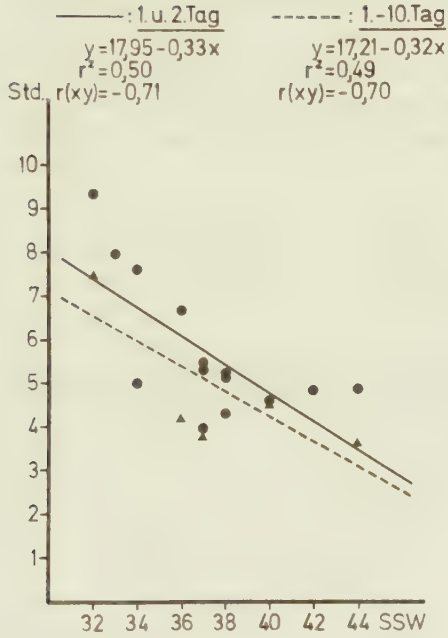

Abb. 5: Eliminationshalbwertszeit bei i.m.-Applikation von Amikacin in Abhängigkeit zum Gestationsalter (Schwangerschaftswochen).
Punkte: Werte vom 1. und 2. Lebenstag, entsprechende Regressionsgerade: durchgezogene Linie.
Dreiecke: Werte vom 3.-10. Lebenstag.
Gestrichelte Linie: Regressionsgerade für alle Werte.

Wiederum wurde zwischen der 1. Applikation am 1. oder 2. Lebenstag (Punkte) und Gabe an späteren (3.-10.) Lebenstagen (Dreiecke) unterschieden.
Wie man aus Abb. 4 ersieht, ergibt sich eine negative Korrelation zum Geburtsgewicht, d.h. je höher das Geburtsgewicht, desto geringer die Halbwertszeit. Der Korrelationskoeffizient beträgt für die 1. Gabe r(xy)=-0,62 (durchge-

zogene Linie), für die Gabe am 1.-10. Lebenstag ist r(xy)=-0,66.
Zum Gestationsalter (Abb. 5) ergibt sich für beide Wertegruppen eine noch engere Korrelation: Am 1. und 2. Lebenstag ist r(xy)=-0,71, am 1.-10. Tag ist r(xy)= -0,70.

4.1.2. i.v.-Applikation

Tabelle 2: Probandendaten und Meßwerte von Amikacin bei i.v.-Applikation von 12 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden.

Patienten-nummer	Gestationsalter (in Wochen)	Geburtsgewicht (in Gramm)	Lebensalter bei Messung (in Tagen)	Zeit der Probenentnahme in Minuten nach Amikacin-Gabe	Gemessener Serumspiegel (in mg/l)	Auf Dosis von 12 mg/kg KG korrigierter Serumspiegel (mg/l)	Applizierte Dosis (in mg/kg KG)
21	40	2870	1	15	24,0	27,4	10,5
22	35	1780	2	15	15,8	15,7	12,1
23	35	2210	2	21	33,6	35,7	11,3
24	38	2740	2	15	10,0	10,3	11,7
25	30	1050	1	15	26,6	28,0	11,4
26	32	1780	2	15	28,0	27,1	12,4
27	35	2510	2	15	29,2	23,8	14,7
28	37	2250	1	15	35,8	38,7	11,1
29	30	1200	1	15	25,4	25,2	12,1
30	34	2480	1	15	11,0	10,9	12,1
x̄	35	2087			23,9	24,3	11,9

Die Probandendaten und Meßwerte von Amikacin in dieser Gruppe zeigt Tabelle 2. Die gemessenen und korrigierten Serumspiegel schwankten etwas weniger als in der i.m.-Gruppe. Es ließ sich für diese Schwankungen keine Abhängigkeit zu Gestationsalter und Geburtsgewicht der Kinder ermitteln.

Rechnet man die bei einer i.v.-Dosierung von 12 mg/kg KG gemessenen Serumspiegel um auf die Dosis von 15 mg/kg KG, die bei i.m.-Applikation gegeben wurde, so ergibt sich ein Mittelwert von 30,4 mg/l, der also fast identisch ist mit dem der Spitzenspiegel bei i.m.-Injektion. Das Kurvenmaximum bei i.m.-Gabe eines Stoffes liegt gesetzmäßig auf derjenigen Kurve, die sich bei i.v.-Applikation derselben Dosis ergibt (19). Das Ergebnis der i.v.-Gabe weist deshalb aus, daß bei den i.m.-Untersuchungen tatsächlich zur Zeit des Kurvenmaximums gemessen worden war.

Von einer weiteren Auswertung dieser nur orientierenden Daten wurde abgesehen.

4.2. 2. Gruppe

Die Tabellen 3, 4 und 5 enthalten für die Gruppen A, B und C die vom Computer errechneten pharmakokinetischen Paramenter für jedes einzelne Kind. Diese sollen im folgenden kurz erklärt werden (19, 23):

- D_o (mg/kg KG) ist die Initialdosis.
- D_n (mg/kg KG) bezeichnet die zweite und alle folgenden Dosen.
- Die Eliminationskonstante K_{el} (Std.$^{-1}$) sagt aus, wieviel von dem im zentralen Verteilungsvolumen vorhandenen Pharmakon pro Zeiteinheit umgesetzt wird.
- Die Eliminationshalbwertszeit t1/2 (Std.) ist jene Zeit, in der die Konzentration des im Verteilungsvolumen verteilten Medikaments auf die Hälfte absinkt. Sie steht zur Eliminationskonstanten in reziprokem Verhältnis, was durch die Gleichung: $t1/2 = \frac{\ln 2}{k_{el}}$ ausgedrückt wird.
- Die totale Clearance Cl_{tot} (L/Kg•Std.) erhält man durch Multiplikation des Wertes von K_{el} mit der Größe des zentralen Verteilungsvolumens: $Cl_{tot} = K_{el} \cdot V_c$ oder bei Berechnung aus der Eliminationshalbwertszeit durch die Gleichung: $Cl_{tot} = \frac{\ln 2 \cdot Vc}{t1/2}$. Sie gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit von dem betreffenden Medikament geklärt wird und faßt alle Eliminationsvorgänge (also bei Elimination durch verschiedene Organe auch die einzelnen Organclearances) zusammen.
- V_c ($L \cdot Kg^{-1}$), das zentrale Verteilungsvolumen, ist das Meßkompartiment, aus dem Meßproben (Blut) entnommen wurden.
- V_{ss} ($L \cdot Kg^{-1}$) ist das Gesamtverteilungsvolumen, d.h. das zentrale Kompartiment (Blut) und alle anderen möglichen Kompartimente, in denen das Pharmakon im Steady State bei vollständigem Konzentrationsausgleich verteilt ist.

- T_{ss} (Std.), die mittlere Verweildauer im Gesamtverteilungsvolumen, ist das arithmetische Mittel aller Zeiten, während derer irgendein Molekül des Medikaments im betrachteten System verbleibt. Sie läßt sich durch die Gleichung $T_{ss} = \frac{V_{ss}}{Cl_{tot}}$ errechnen.
- T_{sys} (Std.) ist die Summe von T_{ss} (ermittelt nach i.v.-Gabe) und den mittleren Verweildauern in allen vorgeschalteten biologischen und galenischen Systemen. Sie beinhaltet alle zeitlichen Abhängigkeiten, die durch mögliche Prozesse nach Administration hervorgerufen werden (z.B. Zubereitung oder Absorptionsprozesse wie bei i.m.-Applikation).
- V_{sys} ($L \cdot Kg^{-1}$) ist die Summe des Gesamtverteilungsvolumens (ermittelt nach i.v.-Gabe) und den vorgeschalteten Kompartimenten, die bei nicht i.v.-Administration entstehen: $T_{sys} = \frac{V_{sys}}{Cl_{tot}}$.

Die Computerauswertung der einzelnen Amikacin-Serumspiegel erlaubt für jedes Kind Aussagen über die zeitabhängigen Veränderungen, wie z.B. ob die tägliche Dosierung zur Kumulation oder zur Konzentrationsabnahme von Amikacin über die Zeit der Therapie führt. Zur Beurteilung dieser Frage wurden aus den Computerkurven sowohl die Spitzenwerte nach Applizierung, wie die Minimalwerte vor jeder neuen Applizierung abgegriffen und zeichnerisch dargestellt (Abb. 6, 7 und 8):

4.2.1. Gruppe A (i.v.)

Für die Gruppe A ergeben sich Kurvenverläufe, die in Abb. 6 dargestellt sind. Bei 9 Kindern wurde das Dosierungsschema von 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden i.v. einigermaßen korrekt eingehalten. Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, wurde bei 3 Kindern stärker

Tabelle 3: Übersicht über Patientengut, Daten und Meßwerte bei Gruppe A

Nr.	Gewicht	D_o	D_n	D_n/D_o	Cl_{tot}	t 1/2	K_{el}	V_c	V_{ss}	T_{ss}	V_{sys}	T_{sys}
31	1,78	11,8	9,7	0,82	0,095	4,2	0,165	0,58	0,58	6,05		
32	1,7o	11,8	2,9	0,24	0,026	2,9	0,239	0,11	0,48	18,54		
33	2,12	11,3	4,8	0,43	0,034	9,2	0,076	0,45	0,67	19,46		
34	1,89	1o,6	5,1	0,48	0,027	3,1	0,225	0,12	1,41	51,7o		
35	1,85	1o,8	5,3	0,49	0,037	1,9	0,364	0,1o	0,49	13,02		
36	1,93	11,9	4,9	0,42	0,040	5,1	0,137	0,29	0,48	12,02		
37	2,3o	12,2	5,5	0,45	0,037	6,0	0,115	0,32	0,93	25,19		
38	1,97	12,2	5,3	0,43	0,053	3,1	0,226	0,24	0,43	8,03		
39	3,1o	15,5	7,1	0,46	0,051	2,5	0,274	0,19	0,34	6,76		
4o	2,63	11,8	7,7	0,66	0,042	5,2	0,133	0,32	0,43	1o,06		
41	2,21	11,3	12,7	1,1o	0,031	3,1	0,226	0,14	0,35	11,5o		
42	1,o8	18,5	9,3	0,5o	0,087	3,0	0,23o	0,38	0,78	8,96		
$\bar{x}$	2,05	12,5	6,7	0,54	0,047	4,1	0,201	0,27	0,61	15,94		

davon abgewichen: Kind Nr. 41 bekam ca. 12 mg/kg KG i.v. alle 24 Stunden, Nr. 39 bekam initial 15,5, Nr. 42 18,5 mg/kg KG und dann alle weiteren 12 Stunden die Hälfte i.v.

Abb. 6: Höchste und tiefste Spiegel bei 12 Neugeborenen mit Amikacintherapie von 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle 12 Stunden i.v. (Gruppe A) während der Therapiedauer. Die Nummern am jeweiligen Kurvenanfang entsprechen den Patientennummern in Tabelle 3.

Man sieht, daß die Minimalwerte relativ eng in einem Bereich zwischen 2 und 10 mg/l zusammenliegen. Nur bei zwei Kindern (Nr. 32 und 33) liegen die Werte nach der Initialdosis um 13 mg/l. Die Spitzenwerte dagegen, sowohl

nach der ersten Dosis als auch nach den weiteren Gaben streuen stark (zwischen 18 und 84 mg/l).
Durch Vergleich mit Tabelle 3 läßt sich feststellen, daß die hohen Konzentrationen der Spitzenwerte (Nr. 32, 34, 35, 41) grob mit einem niedrigen Verteilungsvolumen V_c (0,10 - 0,14 L/Kg) korrelieren, die niedrigen Konzentrationen (Nr. 31, 33) dagegen mit einem großen V_c (0,45, 0,58 L/Kg). Kind Nr. 42 mit einem relativ großen V_c, aber hohen Spiegeln fällt wahrscheinlich wegen der höheren Amikacindosis aus der Korrelation heraus.

Die zwei Probanden, bei denen sich eindeutig Kumulation ergibt (Nr. 34 und 35) haben niedrige Clearancewerte (0,027 und 0,037 L/Kg•Std.). Kind Nr. 32 mit einer Clearance von 0,026 L/Kg•Std. kumuliert wahrscheinlich deshalb nicht, weil es ab der zweiten Amikacingabe nicht die Hälfte, sondern nur ein Viertel der Initialdosis erhielt. Nr. 33 und Nr. 37 haben zwar niedrige Clearancewerte (0,034 und 0,037 L/Kg•Std.), aber auch ein besonders großes Verteilungsvolumen (0,45 und 0,32 L/Kg•Std.) was vielleicht der Grund dafür ist, daß sie nicht oder nur schwach kumulieren. Nr. 41 muß aus dieser Betrachtung wegen seines anderen Dosierungsschemas herausgenommen werden.

Es läßt sich keine Beziehung von Verteilungsvolumina, Clearance und Halbwertszeit zum Geburtsgewicht feststellen, auch zwischen Clearance und Halbwertszeit besteht keine Korrelation. (Abb. 7, 8 und 9)

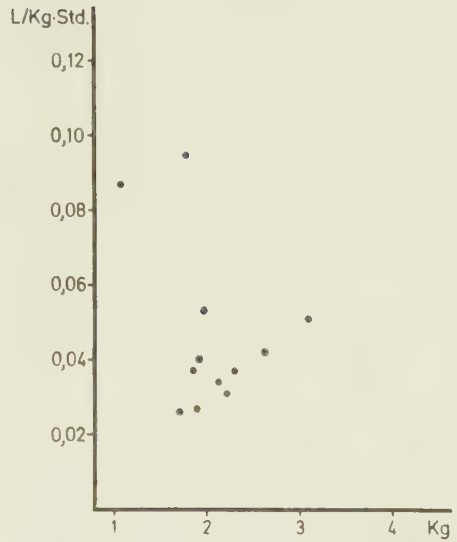

Abb. 7: Fehlende Beziehung zwischen Clearance und Geburtsgewicht bei i.v.-Applikation von Amikacin (Gruppe A)

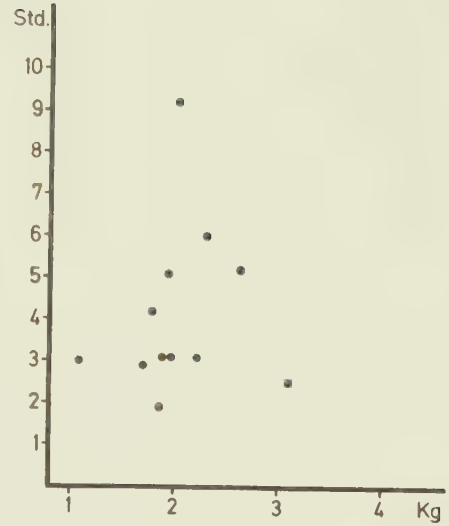

Abb. 8: Fehlende Beziehung zwischen Halbwertszeit und Geburtsgewicht bei i.v.-Applikation von Amikacin (Gruppe A)

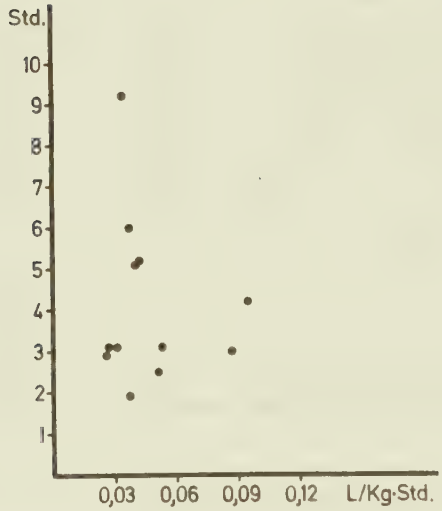

Abb. 9: Fehlende Beziehung zwischen Clearance und Halbwertszeit bei i.v.-Applikation von Amikacin (Gruppe A).

4.2.2. Gruppe B (i.m.)

Die Kurvenverläufe für Gruppe B (12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden i.m.) zeigt Abb. 10. Kind Nr. 49 der Tabelle 4 konnte hier nicht aufgezeichnet werden, weil nur Blutabnahmen vom ersten Behandlungstag ausgewertet wurden. Bei Nr. 44 wurden erst ab dem 2. Behandlungstag Spiegel gemessen.
Die Minimalspiegel liegen wie bei Gruppe A zwischen 2 und 10 mg/l. Es fällt auf, daß die Kurven der Spitzenspiegel nur zwischen 12,5 und 36 mg/l, also nicht so stark streuen; aber auch für jedes einzelne Kind ist die Differenz zwischen Spitzenwert nach Initialdosis und den weiteren Spitzenspiegeln nicht so groß wie bei Gruppe A.

Tabelle 4: Übersicht über Patientengut, Daten und Meßwerte bei Gruppe B

Nr.	Gewicht	D_o	D_n	D_n/D_o	Cl_{tot}	t 1/2	K_{el}	V_c	V_{ss}	T_{ss}	V_{sys}	T_{sys}
43	2,95	12,2	7,5	0,62	0,073	2,7	0,257	0,29	1,60	21,74	1,34	22,30
44	2,38	11,3	7,5	0,66	0,050	6,0	0,115	0,44	1,80	21,43	1,80	21,44
45	1,41	11,3	5,0	0,44	0,035	7,4	0,093	0,38	0,56	15,87	0,56	15,95
46	2,65	11,7	7,1	0,60	0,057	3,6	0,195	0,30	0,30	5,14	0,30	5,26
47	2,34	12,8	5,3	0,41	0,059	3,4	0,206	0,29	0,66	11,18	0,69	11,70
48	2,75	11,6	7,2	0,62	0,065	3,7	0,189	0,34	0,52	8,06	0,55	8,43
49	3,80	9,5			0,133	1,1	0,649	0,21	0,61	4,57	0,66	4,93
$\bar{x}$	2,61	11,5	6,6	0,56	0,067	4,0	0,243	0,32	0,76	12,57	0,78	12,86

Tabelle 5: Übersicht über Patientengut, Daten und Meßwerte bei Gruppe C

Nr.	Gewicht	D_o	D_n	D_n/D_o	Cl_{tot}	t 1/2	K_{el}	V_c	V_{ss}	T_{ss}	V_{sys}	T_{sys}
50	2,30	15,2	15,2	1,0	0,052	3,7	0,187	0,28	1,23	23,65	1,25	24,02
51	1,47	15,3	15,3	1,0	0,047	4,9	0,142	0,33	1,14	24,37	1,15	24,75
52	1,76	14,2	14,2	1,0	0,055	6,5	0,155	0,36	0,52	9,44	0,56	10,13
53	2,80	14,3	14,3	1,0	0,040	4,6	0,151	0,26	0,26	6,63	0,28	7,07
54	3,00	15,0	15,0	1,0	0,112	1,2	0,589	0,19	1,35	12,05	1,38	12,26
55	2,56	14,6	14,6	1,0	0,033	8,0	0,087	0,37	1,09	33,49	1,10	33,69
56	3,18	15,1	15,1	1,0	0,066	4,4	0,157	0,42	0,42	6,36	0,42	6,37
57	1,26	15,7	14,1	0,9	0,040	7,4	0,093	0,43	0,43	10,75	0,47	11,60
58	4,07	14,7	14,7	1,0	0,064	2,3	0,302	0,21	0,57	8,84	0,58	9,04
$\bar{x}$	2,49	14,9	14,7	0,99	0,057	4,8	0,207	0,32	0,78	15,07	0,80	15,44

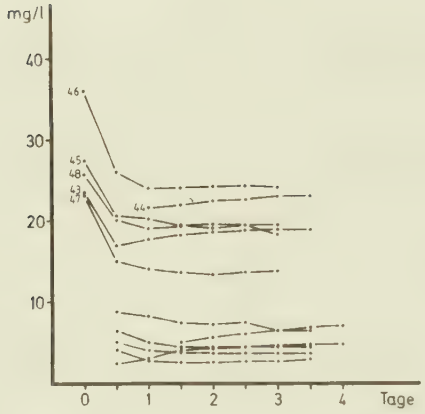

Abb. 10: Höchste und tiefste Spiegel bei 7 Neugeborenen mit Amikacintherapie von 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle 12 Stunden i.m. (Gruppe B) während der Therapiedauer. Die Nummern am jeweiligen Kurvenanfang entsprechen den Patientennummern in Tabelle 4.

Es zeigt sich hier keine Beziehung zwischen der Höhe der Spitzenspiegel und V_c, Kumulation läßt sich nicht feststellen.

4.2.3. Gruppe C (i.m.)

Bei Gruppe C (15 mg/kg KG alle 24 Stunden i.m.) konnten in Abbildung 11 die Kurven von zwei Kindern (Nr. 55 und 57 der Tabelle 5) nicht aufgezeichnet werden, da ihr zeitliches Dosierungsschema zu sehr von dem der anderen Kinder abwich. Nr. 56 bekam aus Versehen am ersten Behandlungstag schon nach 12 Stunden die nächste Amikacindosis.

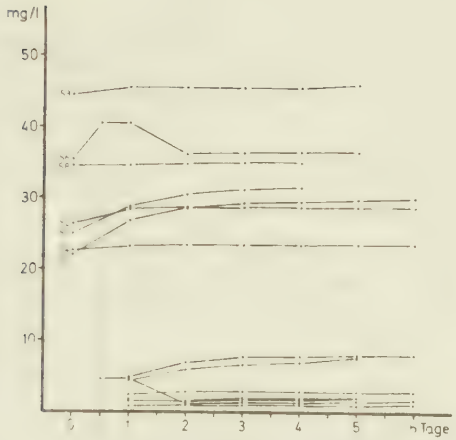

Abb. 11: Höchste und tiefste Spiegel bei 9 Neugeborenen mit Amikacintherapie von 15 mg/kg KG alle 24 Stunden i.m. (Gruppe C) während der Therapiedauer. Die Nummern am jeweiligen Kurvenanfang entsprechen den Patientennummern in Tabelle 5.

Hier streuen die Spitzenspiegel ähnlich wie bei Gruppe B, liegen aber, wie auf Grund der höheren Dosierung zu erwarten ist, im Ganzen höher (22 - 46 mg/l), zum Teil (Nr. 53, 56, 58) im wahrscheinlich toxischen Bereich. Die Minimalwerte liegen etwas tiefer als bei Gruppe A und B (0,8 - 8,0 mg/l).
Eine schwache Kumulation zeigen die Kinder Nr. 51 und 52. Sie haben zwar auch relativ geringe Clearancewerte, jedoch ist der Zusammenhang nicht so deutlich wie in Gruppe A.

Im Gegensatz zu Gruppe A mit i.v.-Applikation besteht für die Gruppen B und C mit i.m.-Applikation eine deutliche Abhängigkeit der Clearance vom Geburtsgewicht (Abb. 12), mit einem Korrelationskoeffizienten r(xy)= 0,63. Die Eliminationshalbwertszeit korreliert noch

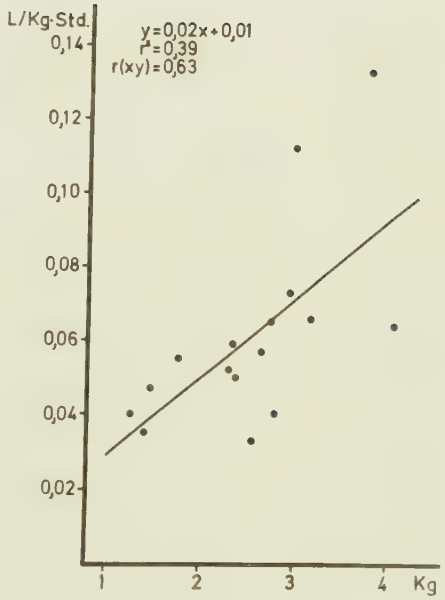

Abb. 12: Korrelation zwischen Clearance und Geburtsgewichtbei i.m.-Applikation von Amikacin (Gruppen B und C)

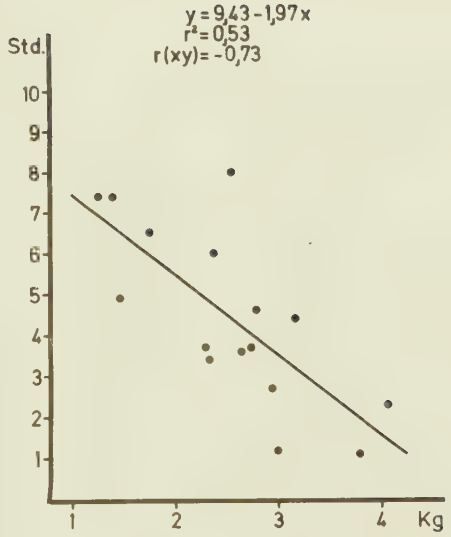

Abb. 13: Korrelation zwischen Halbwertszeit und Geburtsgewicht bei i.m.-Applikation von Amikacin (Gruppen B und C)

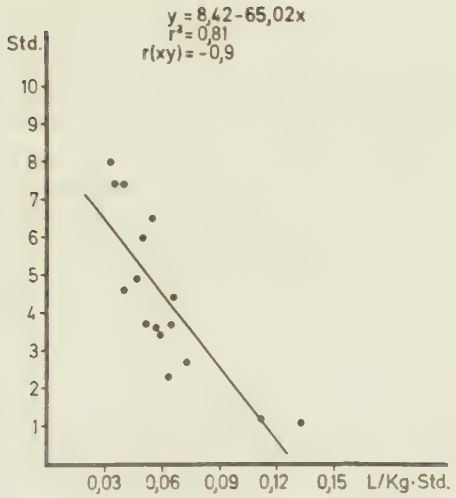

Abb. 14: Korrelation zwischen Clearance und Eliminationshalbwertszeit bei i.m.-Applikation von Amikacin (Gruppen B und C).

besser (r(xy) = -0,73) mit dem Geburtsgewicht (Abb. 13). Sehr eng ist die Beziehung zwischen Clearance und Halbwertszeit mit r(xy) = - 0,9 (Abb. 14).

5. Diskussion

Die mitgeteilten Ergebnisse verfolgten das Ziel, pharmakokinetische Gesetzmäßigkeiten für eine Amikacin-Therapie bei Früh- und Neugeborenen zu ermitteln und verschiedene Therapieschemata zu erproben. Bevor diese Ergebnisse im einzelnen diskutiert werden, sollen noch kurz diejenigen pharmakologischen Eigenschaften des Amikacins bzw. der Aminoglykoside überhaupt erörtert werden, welche für das Verständnis der Pharmakokinetik notwendig sind.

An erster Stelle muß genannt werden, daß alle Untersucher darin übereinstimmen, daß mit Ausnahme des Streptomycins die derzeit bekannten Aminoglykoside keine Eiweißbindung eingehen, oder diese so gering ist, daß sie für pharmakokinetische Betrachtungen vernachlässigt werden kann. Für Amikacin wird in der Literatur eine Proteinbindung von 3,6 - 11 % angegeben (13, 33, 41). 90 - 99 % der verabreichten Amikacinmenge werden im 24-Stunden-Urin wiedergefunden. Die Nierenclearance von Amikacin ist jedoch etwas geringer als die Kreatininclearance, was durch eine geringe tubuläre Reabsorption erklärt werden kann. Jedenfalls wird es nicht metabolisiert. Seine Elimination hängt damit in erster Linie von einer intakten Nierenfunktion ab (13, 33, 41, 9, 11, 42).
Das pharmakokinetische Verhalten von Amikacin und das aller anderen Aminoglykoside ist neben der Elimination nur noch von der Absorption und der Verteilung abhängig. Die Absorptionsphase ist die Zeit bis die applizierte Menge ins Blut gelangt und wird bei i.v.-Applikation durch die Injektions- bzw. Infusionsgeschwindigkeit, bei i.m.-Applikation von der Durchblutung des Muskelgewebes bestimmt.

Die Verteilungsphase ist die Zeit, die benötigt wird, das Medikament auf seine relevanten Räume im Organismus zu verteilen. Sie ist nach Dittert (13) bei i.v.-Applikation sehr kurz (30 Minuten) und wird bei i.m.-Applikation - wahrscheinlich weil sich Verteilung und Absorption überlagern - am Konzentrationsverlauf im Blut überhaupt nicht beobachtet.
Demgegenüber wurde bei nierengesunden Erwachsenen eine Eliminationshalbwertszeit von ca 2,2 Stunden gefunden (33, 35). Eine derart kurze Verteilungszeit im Vergleich zur Eliminationszeit bedeutet, daß in der Praxis das pharmakokinetische Verhalten der Aminoglykoside nach einem Ein-Kompartment-Modell beurteilt werden kann, obwohl es sich tatsächlich in zwei Kompartimenten abspielt (13). Suzuki und Saitoh (60) haben berechnet, daß unter der vereinfachten Annahme eines Ein-Kompartment-Modells die Fehler von theoretischen Berechnungen innerhalb 10 % liegen, also für überschlägige Schätzungen im Rahmen einer klinischen Therapie vernachlässigt werden können. Daher dürfte auch die Ermittlung der Eliminationshalbwertszeit aus der graphischen Darstellung, wie in der 1. Gruppe der untersuchten Kinder, gerechtfertigt sein.
Exakter ist selbstverständlich die Beurteilung des pharmakokinetischen Verhaltens nach den Prinzipien eines Zwei-Kompartment-Modells, wie es v. Hattingberg für die Programmierung seines Computers zugrundgelegt hat und nach welchem Verfahren die zweite Gruppe der Probanden ausgewertet wurde.

Das herausragende Ergebnis bei i.m.-Applikation von Amikacin in der 1. und 2. Gruppe der untersuchten Kinder war die Abhängigkeit von Eliminationshalbwertszeit und Clearance von Geburtsgewicht und Gestationsalter. Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Sar-

demann et al. (56) und Colding et al. (12), die nur eine Abhängigkeit von Halbwertszeit bzw. Clearance zum postnatalen Alter, aber nicht zum Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht fanden, wird aber von anderen Untersuchern sowohl für Amikacin (47, 28, 10) wie für andere Aminoglykoside (2, 49, 57) bestätigt.
An dieser Stelle muß gesagt werden, daß bewußt auf eine Differenzierung der Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter verzichtet wurde - womit z.B. die "Small-for-date-babies" erfaßt würden - da die Gruppen zu klein wären um eindeutige Schlüsse daraus zu ziehen. Da Eliminationshalbwertszeit und Clearance, wie einleitend ausgeführt, bei Amikacin im wesentlichen von der Eliminationsleistung der Niere abhängt, kann man folgern, daß die Nierenfunktion bei reiferen Kindern besser ausgebildet ist, als bei den Frühgeborenen. Der gering unterschiedliche Korrelationskoeffizient in den beiden Gruppen ($r(xy) = -0{,}62$ am 1. und 2. Lebenstag in der 1. Gruppe, $r(xy) = -0{,}73$ in der 2. Gruppe) könnte durch die weniger exakte Ermittlung der $t_{1/2}$ bei der 1. Gruppe erklärt werden.

Nach i.m.-Gabe von Amikacin ergab sich auch für die Spitzenwerte eine positive Korrelation zu Geburtsgewicht und Gestationsalter. Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Chiu et al.(10), die keine signifikanten Unterschiede der Spitzenspiegel in ihren Gewichtsgruppen fanden, und von Howard et al. (27) für Kanamycin, wo Spitzenkonzentrationen bei Babies mit geringerem Geburtsgewicht höher waren als bei denen mit größerem Gewicht. Eine ähnliche Abhängigkeit wird aber von einigen Untersuchern für andere Aminoglykoside gefunden (2, 49, 57). Als Erklärung führt Bickenbach (2) das größere relative Verteilungsvolumen von Frühgeborenen an; Pillars de Pilar dagegen meint, daß wegen der höheren Gefäßpermeabilität bei Frühgeborenen das Amino-

glykosid schneller den Blutkreislauf verläßt (49).

Würde man annehmen, daß das Gesamtverteilungsvolumen von Amikacin mit der Extrazellulärflüssigkeit identisch ist, was einige Autoren behaupten (9, 36), müßte sich eine enge Korrelation von V_{ss} zu Geburtsgewicht ergeben, da nach Frris-Hansen (16) die Extrazellulärflüssigkeit mit zunehmendem Geburtsgewicht abnimmt. Diese Beziehung ließ sich in unseren Daten nicht erkennen, so daß anzunehmen ist, daß Amikacin auch in andere Räume abwandert. Dies vermuteten auch Chiu et al. (10).
Schließlich muß auch berücksichtigt werden, daß durch Flüssigkeits- und Ernährungstherapie und den Krankheitszustand an sich der Extrazellulärraum und das Verteilungsvolumen beeinflußt wird.(21, 22, 8, 14, 17, 18, 43)

Die Häufigkeit der Schädigung des 8. Hirnnervs und der Nierenfunktion wird von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich beurteilt (39, 40, 45). Auch den beeinflussenden Faktoren wie gleichzeitige Gabe von Diuretika oder nierenschädigenden Medikamenten, vorbestehende Hörschäden, Höhe der Gesamt-Amikacin-Dosis, Dauer der Therapie, Alter, Fläche unter der Blutkonzentrationskurve, höchste und tiefste Spiegel wird in der Literatur unterschiedliche Bedeutung zugemessen (3, 25, 39, 40, 45, 55, 58). Als Empfehlung gilt lediglich, daß ein Serumspiegel von 30mg/l, ein Minimalspiegel von 10 mg/l und eine Therapiedauer von 10 Tagen nicht überschritten werden sollten (3, 5, 35). Die letzten beiden Forderungen wurden bei den untersuchten Kindern eingehalten. Potentiell toxische Serumspiegel über 30 mg/l wurden in der 1. Gruppe (Tabelle 1) in 75 % der Fälle gefunden; in der 2. Gruppe fanden sich in Untergruppe A bei 10 Kindern am 1. Behandlungstag, bei 5 Kindern auch an den darauffolgenden Tagen Werte über 30 mg/l. In Untergruppe B war dies nur bei einem Kind am 1. Tag, in Gruppe C bei drei Kindern der Fall.

Nach diesen Ausführungen würde das Therapieschema der Gruppe B am ehesten allen therapeutischen Anforderungen entsprechen. Hier lagen die Spitzenspiegel und Minimalspiegel unter der Grenze der Toxizität aber immer im therapeutisch wirksamen Bereich. Kumulation wurde nicht beobachtet. Der i.m.-Applikation muß - abgesehen von speziellen Fällen, wo dies kontraindiziert sein kann - der Vorzug gegeben werden. Da bei dem angewandten Dosierungsschema von 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden aber größere Unterschiede zwischen den Werten nach der ersten Gabe und denen nach weiteren Gaben bestehen, würden wir eine initiale Applizierung von 10 mg/kg KG und folgende Dosen von 7,5 mg/kg KG empfehlen.

6. Zusammenfassung

- Ziel der vorliegenden Untersuchung war, das pharmakokinetische Verhalten von Amikacin bei Früh- und Neugeborenen zu untersuchen, um Richtlinien für die Aufstellung eines optimalen Therapieschemas zu erarbeiten.

- Die Untersuchungen fanden an 58 Früh- und Neugeborenen statt, die 4 - 8 Tage lang mit Amikacin therapiert wurden. Zwei Gruppen zu je 30 bzw. 28 Kindern wurden gebildet. Bei der 1. Gruppe wurde retrospektiv versucht, die gemessenen Amikacinspiegel pharmakokinetisch auszuwerten. Die Dosierung war bei 20 Kindern 15 mg/kg KG alle 24 Stunden i.m., bei 10 Kindern 12 mg/kg KG alle 12 Stunden i.v.. Für die 2. Gruppe ergaben sich 3 Untergruppen: 12 Kinder bekamen 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden i.v. (A), 7 Kinder bekamen dieselben Dosen i.m. (B), und bei 9 Kindern war das Dosierungsschema 15 mg/kg KG alle 24 Stunden i.m. (C). Die Amikacinspiegel der 2. Gruppe wurden mittels eines Computers (nach v.Hattingberg) pharmakokinetisch ausgewertet.

- Die Bestimmung der Amikacinspiegel erfolgte mit einem Radio-Enzymtest.

- Ergebnisse der Gruppe 1: Bei i.m.-Applikation ergab sich eine eindeutige Korrelation von Spitzenkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeit zu Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht. Bei i.v.-Applikation konnte eine solche Abhängigkeit nicht gefunden werden.
  Ergebnisse der Gruppe 2: Bei i.m.-Applikation ließ sich eine Beziehung zwischen Clearance bzw. Halbwertszeit und Geburtsgewicht der Kinder ermitteln, bei i.v.-Applikation nicht.

Von den drei unterschiedlichen Therapieschemata in dieser Gruppe erwies sich die Dosierung von 12 mg/kg KG initial und 6 mg/kg KG alle weiteren 12 Stunden i.m. (Gruppe B) am geeignetsten, weil weder toxische Spitzenspiegel erreicht wurden, noch unwirksame Konzentrationen auftraten.

- In der Diskussion werden die das Früh- und Neugeborene betreffenden Faktoren erörtert, die das pharmakokinetische Verhalten von Amikacin beeinflussen: Die Abhängigkeit der Spitzenspiegel vom Reifungsgrad des Kindes wird mit dem relativ größeren Verteilungsvolumen und der höheren Gefäßpermeabilität bei Frühgeborenen erklärt. Die mit zunehmender Reife sich entwickelnde Eliminationsleistung der Niere wird als der wesentliche Faktor für die Beziehung zwischen Halbwertszeit bzw. Clearance und Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter angesehen.

7. Literatur

1. Bartmann,K.: Antimikrobielle Chemotherapie, Springer Verlag 1974, 122-134.

2. Bickenbach,R., Albani,M., Ansorg,R.: Pharmakokinetische Untersuchungen zur Gentamycin-Therapie bie Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk.125:917-922 (1977).

3. Black,R.E., Lau,W.K., Weinstein,R.J., Young,L.S., Hewitt,W.L.: Ototoxicity of amikacin. Antimicrob. Agents Chemother. 9:956-961 (1976).

4. Bodey,G.P., Stewart,D.: In vitro studies ob BB-K8 (Amikacin), a new aminoglykoside antibiotic. Antimicrob. Agents Chemother. 4:186-192 (1973).

5. Bodey,G.P., Valdivieso,M., Feld,R., Rodrigues,V.: Pharmacology of amikacin in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 5:508-512 (1974).

6. Broughall,J.M., Reeves,D.S.: Properties of the gentamicin acetyltransferase enzyme and application to the assay of aminoglykoside antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 8:222-223 (1975).

7. Broughall,J.M., Reeves,D.S.: The acetyltransferase enzyme method for the assay of serum gentamicin concentrations and a comparison with other methods. J. clin.Path. 28:140-145 (1975).

8. Burmeister,W.: Der Extrazellulär-Raum im menschlichen Organismus während des Wachstums. Ann. Univ. sarav. Med. 9:167 (1961).

9. Cabana,B.E., Taggart,J.G.: Comparative pharmakokinetics of BB-K8 and kanamycin in dogs and humans. Antimicrob. Agents Chemother. 3:478-483 (1973).

10. Chiu,T.W., Pfeffer,M., Badri,M.S., Garrison,D., Ayoub,E.M.: Single dose pharmakokinetic evaluation of amikacin in neonates. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov.1976:84-89.

11. Clarke,J.T., Libke,R.D., Regamey,C., Kirby,W.M.M.: Comparative pharmakokinetics of amikacin and kanamycin. Clin. Pharmacol. Ther. 15(6):610-616 (1974).

12. Colding,H., Vejlsgaard,R., Hendel,J., Hvidberg, E.F., Kampmann,J.P., Sardemann,H.: Amikacin in newborn infants: summary of pharmakokinetics and recommendation for dosage. J. Infect. Dis. 134 (Suppl.):342 (1976).

13. Dittert,L.W.: Pharmakokinetics of aminoglykosides: general considerations. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov. 1976:77-83.

14. Dost,F.H., Lorber,D., Hattingberg,H.M.von, Gladtke.E.: Der Wasserumsatz beim Kind. Klin. Wschr. 51:615-619 (1973).

15. Finland,M., Garner,C., Wilcox,C., Sabath,L.D.: Susceptibility of recently isolated bacteria to amikacin in vitro: comparisons with four other aminoglykoside antibiotics. J. Infect. Dis. 134 (Suppl.):297-306 (1976).

16. Friis-Hansen,B., Holiday,M., Stapleton,T., et al.: Total body water in children. Pediatrics 7:321 (1951).

17. Gladtke,E.: Beeinflussung der Arzneimitteltherapie durch pathologische Zustände. J. mond. pharm. 4:14 (1971).

18. Gladtke,E.: Der Thiosulfatraum des Kindes. 54.Beiheft Arch. Kinderheilk. (1966).

19. Gladtke,E., Hattingberg,H.M.von: Pharmakokinetik. Springer Verlag Berlin 1977.

20. Gotoff,S.P., Behrman,R.E.: Neonatal septicemia. J. Pediat. 76:142-153 (1970).

21. Hattingberg,H.M.von: Besonderheiten der Pharmakokinetik beim Früh- und Neugeborenen. In: Joppich, G., Kienitz,M., Marget,W.,Schönfeld,H.(ed.): Bakterielle Infektionen im Kindesalter, Edition Roche, Grenzach (1975).

22. Hattingberg,H.M.von: Pharmakokinetische Besonderheiten beim Neugeborenen und jungen Säugling. Mschr. Kinderheilk. 123:23-26 (1975).

23. Hattingberg,H.M.von, Brockmeier,D.: Standardisierung von Rechenmodellen zur Prüfung der Bioverfügbarkeit in Rietbrock/Schnieders: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln,G.Fischer Verlag,Stuttgart 1979

24. Hattingberg,H.M.von, Brockmeier,D., Kreuter,G.: A rotating iterarive procedure (RIP) for estimating hybrid constants in multi-compartment analysis on desk computers. Europ. J. clin. Pharmacol. 11: 381-388 (1977).

25. Hottendorf,G.H.: Comparative ototoxicity (cats) and nephrotoxicity (rats) of amikacin and gentamicin. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov. 1976:97-104.

26. Howard,J.B., McCracken,G.H.: Pharmakological evaluation of amikacin in neonates. Antimicrob. Agents Chemother. 8:86-90 (1975).

27. Howard,J.B., McCracken,G.H.: Reappraisal of kanamycin usage in neonates. J. Pediatr. 86:949-956 (1975).

28. Howard,J.B., McCracken,G.H., Trujillo,H., Mohs,E.: Amikacin in newborn infants: comparative pharmakology with kanamycin and clinical efficacy in 45 neonates with bacterial diseases. Antimicrob. Agents Chemother. 10:205-210 (1976).

29. Jackson,G.G.: Aminoglykosides. A historic overview. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov. 1976:6-13.

30. Ju,P.K.W., Washington.J.A.: Comparative in vitro activity of three aminoglykosidic antibiotics: BB-K8, kanamycin and gentamicin. Antimicrob. Agents Chemother. 4:133-139 (1974).

31. Kawaguchi,H.: Discovery, chemistry, and activity of amikacin. J. Infect. Dis. 134 (Suppl.):242-248 (1976).

32. Kelly,M.T., Matsen,J.M.: In vitro activity, synergism and testing parameters of amikacin, with comparison to other aminoglykoside antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 9:440-447 (1976).

33. Kirby.W.M.M., Clarke,J.T., Libke,R.D., Regamey,C.: Clinical pharmakology of amikacin and kanamycin. J. Infect. Dis. 134(Suppl):312-315 (1976).

34. Knothe,H.: In vitro susceptibility of recently isolated gram-negative bacteria to gentamicin, sisomicin, tobramycin and amikacin. J. Infect. Dis. 134(Suppl.):271-274 (1976).

35. Knothe,H.: Tabellarium der Chemotherapie. Aesopus-Verlag, Basel 1978:99-120

36. Krauer,B.:Antibacterial therapy under special conditions: pediatrics. Antibiotics and Chemotherapy 18:89-111 (1974).

37. Lancet,Editorial:Serum-Gentamicin. Nov. 1974:1185

38. Lancet, Editorial: Amikacin Okt. 1975:804-805

39. Lane,A.Z., Wright,G.E., Blair,D.C.: Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov. 1976:105-112.

40. Lerner,S.A., Seligsohn,R.,Matz,G.J.: Comparative clinical studies of ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov. 1976:113-117.

41. Leroy,A., Humbert,G., Oksenhendler,G., Fillastre, J.P.:Pharmakokinetics of aminoglykosides in subjects with normal and impaired renal function. Antibiotics and Chemotherapy 25:163-180 (1978).

42. Lode,H., Grunert,K., Koeppe,P., Langmaack,H.: Pharmakokinetic and clinical studies with amikacin, a new aminoglykoside antibiotic. J. Infect. Dis. 134(Suppl.):316-322 (1976).

43. Maclaurin,J.C.: Changes in body water distribution during the first two weeks of life. Arch. Dis. Childh. 41:286 (1966).

44. Marget,W.: Eitrige Infektionen und Neugeborenensepsis in Keller/Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977:723-726.

45. Meyer,R.D., Lewis,R.P., Carmalt,E.D., Finegold,S. M.: Amikacin therapy for serious gram-negative bacillary infections. Ann. Int. Med. 83:790-800 (1973).

46. Moellering,R.C., Wennersten,C., Kunz,L.J., Poitras, J.W.: Resistance to gentamicin, tobramycin and amikacin among clinical isolates of bacteria. Am. J. Med.: U.S. Amikacin Symposium Nov. 1976: 30-38.

47. Myers,M.G., Roberts,R.J., Mirhij,N.J.: Effects of gestational age, birth weight and hypoxemia on pharmakokinetics of amikacin in serum of infants. Antimicrob. Agents Chemotherapy 11:1027-1032 (1977).

48. Neu,H.C.: Molecular modifications of antimicrobial agents to overcome drug resistance: Aminoglykosides. Antibiotics and Chemotherapy 20:102-105 (1975).

49. Pilars de Pilar,C.E.: Kontrollierte Gentamycinbehandlung Früh- und Neugeborener. Klin. Pädiat. 188:418-423 (1976).

50. Price,K.E., DeFuria,M.D., Pursiano,T.A.: Amikacin, an aminoglykoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates. J. Infect. Dis. 134 (Suppl.):249-261 (1976).

51. Price,K.E., Pursiano,T.A., DeFuria,M.D., Wright, G.E.: Activity of BB-K8 (Amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglykoside antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 5: 143-152 (1974).

52. Quie,P.G.: Neonatal septicemia. Antibiotics and Chemotherapy 21:128-134 (1976).

53. Reeves,D.S., Bywater,M.J.: Assay of antimicrobial agents. Unveröffentlichtes Manuskript.

54. Reynolds,A.V., Hamilton-Miller,J.M.T., Brumfitt,W.: In vitro activity of amikacin and ten other aminoglykoside antibiotics against gentamicin-resistant bacterial strains. J. Infect. Dis. 134 (Suppl.): 291-296 (1976).

55. Sack,K., Freiesleben,H., Züllich,B., Schulz,E., Henkel,W.: Beurteilung neuer Aminoglykosid-Antibiotika. Anaesth. Praxis 16:63-68 (1979).

56. Sardemann,H., Colding,H., Hendel,J., Kampmann,J.P., Hvidberg,E.F., Vejlsgaard,R.: Kinetics and dose calculations of amikacin in the newborn. Clin. Pharmacol. Ther. 20:59-66 (1976).

57. Siegel,J.D., McCracken,G.H., Thomas,M.L., Threlkeld,N.: Pharmakokinetic properties of netilmicin in newborn infants. Antimicrob. Agents Chemother. 15:246-253 (1979).

58. Smith,C.R., Lipsky,J.J., Lietman,P.S.: Relationship between aminoglykoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity. Antimicrob. Agents Chemother. 15:780-782 (1979).

59. Stevens,P., Young,L.S., Hewitt,W.L.: Improved acetylating radioenzymatic assay of amikacin, tobramycin, and sisomicin in serum. Antimicrob. Agents Chemother. 7:374-376 (1975).

60. Suzuki,T., Saitoh,Y.: Pharmakokinetic analysis of blood level data interpreted by a two-compartment model. Chem. Pharm. Bull. 21: 1458 (1973).

61. Verbist,L., Spaepen,J., Vandepitte,J.: In vitro sensitivity of hospital strains of serratia marcescens chemotherapeutic agents (with special reference to amikacin). Chemotherapy 22:43-54 (1975).

62. Wilkinson,P.J.: Radio-Enzym- und Radio-Immun-Assay bei der Kontrolle der Aminoglykosid-Therapie. Unveröffentlichtes Vortragsmanuskript 1979.

63. Wilkinson,P.J., Belohradsky,B.H., Marget,W., Hattingberg,H.M.von: Pharmakokinetics of amikacin in the newborn and young infant. Current Chemotherapy 2:996-997 Hrsg.: Siegenthaler,W., Lüthy, R., Washington D.C. 1978.

64. Yourassowsky,E., Schoutens,E., Vanderlinden,M.P.: Comparison of the in vitro activities of BB-K8 and three other aminoglykosides against 215 strains of pseudomonas and enterobacteriaceae with variable sensitivity to kanamycin and gentamicin. Chemotherapy 21:45-51 (1975).

Danksagung

Herrn Professor Marget danke ich für die Überlassung des Themas, die Verfügungstellung eines Arbeitsplatzes und seine Beratung in allen fachlichen Fragen.

Herrn Professor von Hattingberg danke ich für die Computerauswertung der Amikacinspiegel und für die Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse.

Frau Flottau und Herrn Dr. Wilkinson bin ich für die Unterweisung in der Durchführung des Radio-Enzymtests sehr dankbar.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Antimikrobielle Chemotherapie danke ich für die kollegiale Unterstützung und die freundliche Aufnahme, die ich in ihrer Arbeitsgruppe gefunden habe.

Lebenslauf

Geboren am 7.2.1954 in Butzbach/Hessen als Tochter des Arztes Dr. med. Walter Brendel und seiner Frau Jutta, geb. Weyl.

Schulbesuch in Bad Nauheim von 1960 - 1962 (Volksschule) und in München von 1962 - 1973 (Volksschule und Gymnasium). Reifeprüfung im Juni 1973 am staatlichen Gymnasium Max-Josef-Stift, neusprachlicher Zweig.

Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München vom WS 1973/74 bis WS 1980/81.

Ärztliche Vorprüfung:	März 1976
1. Teil der Ärztlichen Prüfung:	März 1977
2. Teil der Ärztlichen Prüfung:	März 1979
3. Teil der Ärztlichen Prüfung:	Herbst 1980

Ableistung des Praktischen Jahres:
Vom 15. 10. 79 - 1. 2. 1980 am Städtischen Krankenhaus München Schwabing, 1. Chirurgische Abteilung.
Vom 4. 2. - 23. 5. 1980 am Klinikum Großhadern, Institut für Anästhesiologie.
Vom 2. 6. - 26. 9. 1980 am Klinikum Großhadern, I. Medizinische Klinik.